

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 80100792.3

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 203/22**
A 61 K 31/395

(22) Anmeldetag: 16.02.80

(30) Priorität: 21.02.79 DE 2906603

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 03.09.80 Patentblatt 80/18

(84) Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

(71) Anmelder: **BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**
 Sandhofer Strasse 112-132 Postfach 31 01 20
 D-6800 Mannheim 31-Waldhof(DE)

(72) Erfinder: **Bosies, Elmar, Dr.rer.nat.**
 Delpstrasse 11
 D-6940 Weinheim(DE)

(72) Erfinder: **Kampe, Wolfgang, Dr.rer.nat.**
 Zedemstrasse 49
 D-6805 Heddeshelm(DE)

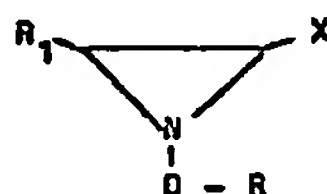
(72) Erfinder: **Thiel, Max, Dr.rer.nat.**
 S 6, 35
 D-6800 Mannheim 1(DE)

(72) Erfinder: **Bicker, Uwe, Dr.rer.nat.**
 Hirschstrasse 59
 D-6143 Lorsch(DE)

(72) Erfinder: **Boerner, Dietmar, Dr.med.**
 Joh.-Walterstrasse 21
 D-6840 Lampertheim-Hüttenfeld(DE)

(54) **N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie diese Substanzen enthaltende Arzneimittel.**

(57) **Neue N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel**



Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf, sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel mit immunstimulierende Wirkung, die diese Verbindungen enthalten.

EP 0 014 976 A1

in der
 X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,
 R Wasserstoff, eine eventuell substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte, überbrückte, ungesättigte und/oder durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Hetarylgruppe und
 R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten, wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxy-carbamoylgruppe und R, Wasserstoff bedeuten, R nicht die

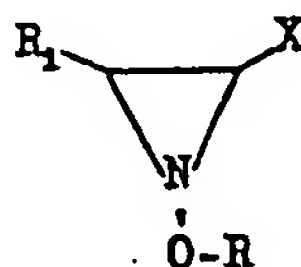
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

2286

N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate, Verfahren
zu deren Herstellung sowie diese Substanzen enthaltende
Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue N-substi-
tuierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen
Formel I

5



(I),

in der

10 X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder
eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

R Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach
ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch
15 Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-,

Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxy-carbonylreste tragende, gegebenenfalls durch
5 Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxo-
10 gruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl-Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-,
15 Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein können,
und

20

R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe und R₁ Wasserstoff bedeuten, R nicht die Methyl-,

25 Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf,

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen asymmetrische
30 Kohlenstoffatome und können in cis-trans-Isomeren auftreten. Gegenstand der Erfindung sind sämtliche stereoisomeren Formen sowie deren Gemische. Die gegebenenfalls durchzuführende Trennung der stereoisomeren Formen wird nach an sich bekannten Verfahren vorgenommen.

35

Aus den deutschen Offenlegungsschriften 27 27 550, 26 56 525 und 27 31 264 sind immunstimulierend wirkende Aciridin-2-

carbonsäurederivate bekannt, die am Ringstickstoffatom acyliert sind.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, daß eine
 5 Klasse von Aziridin-2-carbonsäurederivaten, die am Ringstickstoffatom anstelle der Acylgruppe einen Alkoxy-, Aryloxy- oder Hetaryloxy-Substituenten tragen, eine deutlich bessere Immunstimulation zeigen und zusätzlich keine
 10 nennenswerten Nebenwirkungen aufweisen. Diese Substanzen eignen sich daher vorzüglich zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden sind.

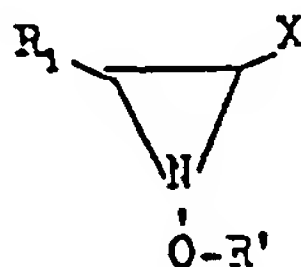
Desweiteren wurde im Tierversuch gefunden, daß die erfindungsgemäßen Substanzen eine Wirksamkeit gegen maligne
 15 Tumore besitzen und daher als Adjuvans für eine Immuntherapie maligner Tumore geeignet sind. Ferner wurde gefunden, daß diese Substanzen auch in der Lage sind, die Knochenmarkstoxizität von Röntgenbestrahlungen oder Zytostatica zu verringern bzw. teilweise zu kompensieren.

20

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_1 Wasserstoff und X eine Alkoxycarbonyl- oder eine Carbamoylgruppe bedeuten, sind zum Teil literaturbekannte Verbindungen (siehe
 25 beispielsweise Chem. Abstracts 81, 25 474 t und 85, 192 460 z). Angaben über eine pharmakologische Wirksamkeit dieser Verbindungen sind diesen Literaturstellen jedoch nicht zu entnehmen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
 30 Formel I sowie die Verwendung von am Ringstickstoffatom substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I'

35



(I'),

in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

5

R' Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-,
10 Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxy-carbonylreste tragende, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cyclo-
15 alkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-
20 rest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl-Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-,
25 Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylen-dioxyrest substituiert sein können, und

R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

30

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung von mit einer Schwächung des Immunsystems verbundenen Krankheiten.

35 Die immunstimulierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nachgewiesen werden:

1. durch den Anstieg der Leukozyten nach oraler und intravenöser Applikation der obenerwähnten Substanzen,

2. durch die Erhöhung der Lymphozytentransformation, gemessen mit Hilfe des Einbaus von radioaktiv-markiertem Thymidin in Humanlymphozyten nach Inkubation mit den obenerwähnten Substanzen (vgl. hierzu: K. Resch in "Praxis der Immunologie", Herausgeber: K.O. Vorländer, Thieme-Verlag. Stuttgart 1976) und

3. mit Hilfe einer tierexperimentellen Infektion bei Mäusen.

10 Bei letzterer Untersuchung hat es sich überraschenderweise gezeigt, daß die zusätzliche Applikation der Substanzen der allgemeinen Formel I' zu einem bekannten bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeuticum, z.B. Chloramphenicol, einen deutlicheren therapeutischen Effekt zeigt als die alleinige
15 Applikation des bakteriostatischen Chemotherapeutikums.

Gegenstand der Erfindung sind daher ferner Arzneimittel, die zusätzlich zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I' und geeigneten Träger- und Hilfsstoffen ein Chemotherapeuticum enthalten, wobei unter Chemotherapeutica handelsübliche
20 Substanzen mit antimikrobieller Wirkung, z.B. Penicilline, Cephalosporine, Sulfonamide, Aminoglykosid-Antibiotika, Tetracycline u.a. zu verstehen sind. Der synergistische Effekt zeigt sich deutlich beispielsweise bei der oben
25 angesprochenen Arzneimittelkombination, die ein Immunstimulans aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I' und das bakteriostatisch wirkende Chemotherapeuticum Chloramphenicol enthält.

30 Unter den in der Definition der Substituenten X, R, R' und R₁ als solche oder in Kombination mit anderen Gruppierungen, beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxycarbonyl-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen, vorkommenden Alkylresten sind geradkettige oder
35 verzweigte Kohlenwasserstoffketten mit 1-8, vorzugsweise 1-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Vorzugsweise findet die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl- und n-Hexylgruppe Verwendung. Als

weiteren aromatischen Heterocyclus kondensiert sein kann.
 Bevorzugt sind der Pyridyl-, Chinolyl-, Furyl-, Thienyl-,
 Benzofuryl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyrimidinyl-,
 Pyridazinyl-, s-Triazolyl-, s-Triazinyl- und der Purinylrest.

5

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung soll Fluor, Chlor
 und Brom sein.

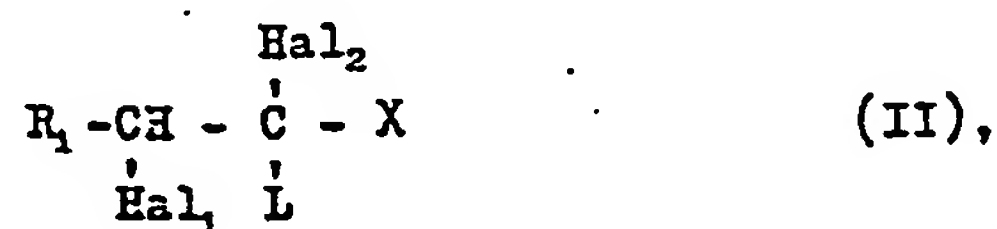
10 Als Acylreste in der Definition der Substituenten R und R'
 sind für sich allein oder in Acylamino- und Acyloxy-
 Gruppierung Säurereste von organischen Carbonsäuren und
 Sulfonsäuren anzusehen. Bevorzugt sind der Formyl-, Acetyl-,
 Benzoyl-, Furoyl-, sowie der Tosyl- und Methylsulfonylrest.

15 Die Carbamoyl-Gruppe des Substituenten X kann gegebenenfalls
 durch niedere Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und Acyl-Gruppen
 substituiert sein.

20 Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach an
 sich bekannten Verfahren darstellen. Insbesondere sind diese
 Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich be-
 kannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

25



in der

30

R₁ und X die oben angegebene Bedeutung haben, Hal₁ und Hal₂
 Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal₁
 und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können,

35 mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III



in der

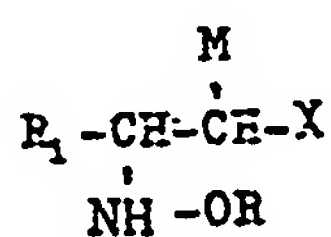
R die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt oder

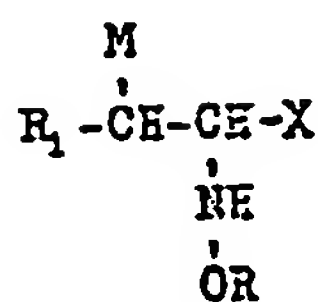
5

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV a oder IV b bzw. deren Salze

10



bzw.



(IV a)

(IV b),

15

in denen

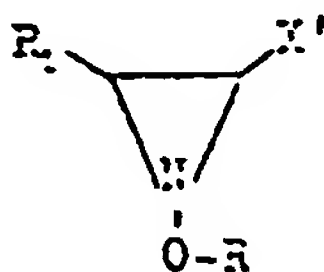
20 R₁, R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und M Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeuten soll, wobei A Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zusammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare Gruppierung darstellen soll,

25

mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt

oder

30 c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



(V),

35

in der

Dialkylamino-Substituent ist die Dimethylaminogruppe, als Dialkylaminoxystoff ist die 2-Cyan-aziridin-1-yloxygruppe und als Acylaminorest sind die Formamido-, Acetamido- und Benzamidogruppe bevorzugt.

5

Unter einem ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest als Substituent R oder R' sind Reste mit 3-8, vorzugsweise 3-5 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wobei die Doppel- und/oder Dreifachbindungen an einer beliebigen Stelle der ungesättigten Kette stehen können. Besonders bevorzugt sind der Vinyl-, Allyl-, Methylallyl-, Crotyl-, 1-Methylprop-2-enyl-, Propargyl-, 2-Butinyl-, 1-Methyl-but-2-inyl- und 3-Pentinylrest.

10

15 Als Cycloalkyl bzw. Cycloalkenyl in der Definition der Substituenten R und R' sind Reste mit 3-10 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, der Cyclohexyl-, der Cyclohexenyl-, der Cycloheptenylrest, sowie mit 1-3 Kohlenstoffatomen überbrückte Cycloalkylgruppierungen, wie z.B. der Norbornyl- und Adamantylrest anzusehen. Die durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenylreste R und R' sind vorzugsweise der Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyranyl-, der Thianyl-, der gegebenenfalls substituierte Piperidinyl-, Morpholinyl- und Pyrrolidinyl-, sowie der Methylpiperazinylrest.

20

25

Als Arylreste in der Definition der Substituenten R und R' sind für sich allein oder in Aryloxy- oder Arylthio-Gruppierungen aromatische carbocyclische Reste, bevorzugt der Phenyl-, Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl- und Fluorenylrest, anzusehen.

30

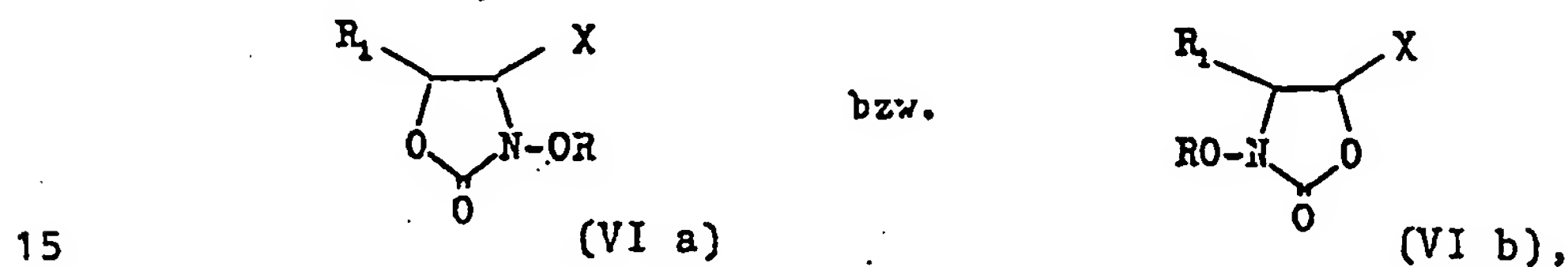
Unter einer Hetarylgruppe als Substituent R und R' wird ein 5- bis 6-gliedriges aromatisches Ringsystem mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff, der alkyliert oder acyliert sein kann, das mit einem oder zwei Benzolringen oder einem

35

R und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X' die $-CH=NOR_2$ -Gruppe darstellt, wobei R_2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe vorstellt,

5 mit einem wasser- bzw. alkoholabspaltenden Reagenz behandelt
oder

10 d) ein Oxazolidinon der allgemeinen Formel VI a oder VI b

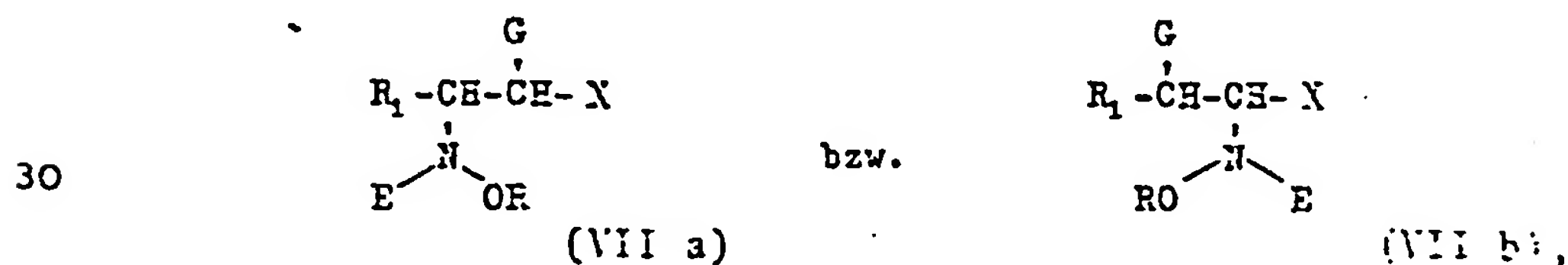


in denen

20 R, R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,
einer Thermolyse unterwirft

oder

25 e) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII a oder VII b



in denen

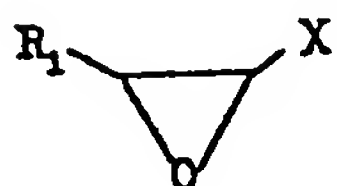
35 R, R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff, Chlor oder Brom und E Chlor, Brom, eine Trialkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsäureesterrest bedeuten,

40 mit einem E-G- abspaltenden Reagenz behandelt

oder

f) ein Epoxyd der allgemeinen Formel VIII

5



(VIII).

10

in der

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

15

mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III umgesetzt, anschließend gewünschtenfalls in einer nach einem der vorstehenden Verfahren erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I einen bestimmten Substituenten X oder R in einen anderen durch den Anspruch definierten Substituenten X oder R umwandelt und

20

gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

25

Bei Verfahren a) und b) setzt man als Halogenwasserstoffabspaltendes Reagenz Basen ein, vor allem tert. Amine wie Triethylamin, Triethanolamin, Diazabicycloalkene u.a. Hierbei finden Alkohole wie Methanol, Ethanol und Butanol aber auch inerte Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dioxan, Benzol oder Toluol Verwendung. Sehr gut lassen sich auch Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd einsetzen. Darüberhinaus finden in einigen Fällen vor allem Alkoholate wie Natriummethylat oder Natriumethylat in dem entsprechenden Alkohol Anwendung. Bewährt hat sich bei Verfahren b), vor allem, wenn die Gruppe A-Z die OH-Gruppe bedeutet, als wasserabspaltendes Mittel Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin, wobei dann in der

30

35

Regel Methylenchlorid oder Chloroform als Lösungsmittel eingesetzt wird. Die Wasserabspaltung gelingt jedoch auch mit Schwefelsäure.

- 5 Bei Verfahren c) kann man die üblichen literaturbekannten Methoden zur Umwandlung einer Oximgruppe in die Nitrilgruppe anwenden, wie z.B. die Wasser- bzw. Alkoholabspaltung mit Hilfe von Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphor-
pentoxid, Trifluoracetanhydrid, Dicyclohexylcarbodiimid u.a.
10 Hierbei werden als Hilfsbasen Amine wie Triethylamin, Pyridin u.a. eingesetzt. Unter sehr schonenden Bedingungen läuft die Umsetzung mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlor-
kohlenstoff und Triethylamin ab. Als Lösungsmittel wird hierbei bevorzugt Methylenchlorid oder Chloroform verwendet.

15

- Oxazolidinone der allgemeinen Formel VI a bzw. VI b werden beim Verfahren d) in der Regel ohne Lösungsmittel in Gegen-
wart von Basen, wie z.B. Triethanolamin oder Dicyclohexyl-
ethylamin thermolysiert, wobei das Reaktionsprodukt während
20 der Thermolyse destillativ entfernt wird. Die Thermolysetem-
peraturen liegen üblicherweise zwischen 170°C und 250°C.

- Bei Verfahren e) werden als E-G-abspaltende Reagenzien im Falle, daß G gleich Wasserstoff ist, bevorzugt Alkoholate
25 wie Alkalimethylat oder Alkaliethylat in den entsprechenden Alkoholen eingesetzt. Man kann jedoch auch tert. Amine wie Triethylamin, Triethanolamin, Dicyclohexylethylamin oder Diazabicycloundecen in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol,
Benzol, Toluol, Diethylether oder Dioxan verwenden. Für den
30 Fall, daß E und G Chlor oder Brom sind, kann man zur Ab-
spaltung gängige Enthalogenisierungsmittel, vorzugsweise Zink oder Natrium, einsetzen.

- Bei Verfahren f) kann man ein Epoxid der allgemeinen Formel
35 VIII mit Hydroxylaminderivaten der allgemeinen Formel III reagieren lassen und den dabei entstehenden Aminoalkohol wie bei Verfahren b) beschrieben zu einem Aziridinderivat der allgemeinen Formel I dehydratisieren. Man kann jedoch zur Umwandlung des Epoxids in ein Aziridin auch sehr gut Verbindungen wie $R-O-N-P(O)(OAlk)_2^{\ominus}$ oder

$\text{Ph}_3\text{P}=\text{N}-\text{OR}$ einsetzen, wobei R die oben angegebene Bedeutung hat, Ph Phenyl und Alk niederes Alkyl wie Methyl oder Ethyl sein soll.

- 5 Als nachträgliche Umwandlungen eines Substituenten R oder X in Verbindungen der allgemeinen Formel I in einen anderen Substituenten R oder X seien beispielhaft aufgeführt:

10 die Umsetzung von Verbindungen mit X = Alkoxycarbonyl zu Verbindungen mit X = Carbamoyl,

die Überführung von Substanzen mit X = Carbamoyl zu Verbindungen mit X = Nitril,

- 15 die Verseifung einer Nitrilgruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel I zu einer Carbamoyl- bzw. Carboxylgruppe X,

20 die Veresterung eines Carboxylrestes X zu einer Alkoxycarbonylgruppe X bzw. in Umkehrung dieser Reaktion die Verseifung von Verbindungen mit

X = Alkoxycarbonyl oder Carbamoyl zu Substanzen mit

X = Carboxyl sowie

- 25 die Veretherung von Verbindungen mit R = OH zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen der Substituent R die übrigen, oben angegebenen Bedeutungen aufweist.

30 Die Umwandlung der Ester- in die Amid-Gruppierung läßt sich mit gasförmigem Ammoniak in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Methanol oder Ethanol, oder wäßrigem Ammoniak bei 0° bis $+25^\circ\text{C}$ durchführen. Das gewünschte Amid fällt aus oder wird aus dem Reaktionsgemisch z.B. durch Säulenchromatographie isoliert.

- 35 Zur Umwandlung der Carbamoyl- in die Nitrilgruppe werden literaturbekannte Dehydratisierungsmittel eingesetzt, wobei vor allem das Gemisch aus Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin angewendet wird. Als Lösungs-

mittel nimmt man üblicherweise halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Methylenchlorid bzw. Chloroform oder aber auch Acetonitril. Das gewünschte Nitril wird in der Regel durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die Verseifung einer Nitrilgruppe in eine Carbamoyl- bzw. Carboxylgruppe, die Veresterung eines Carboxylrestes zu einer Alkoxy-carbonylgruppe sowie die Verseifung einer Alkoxy-carbonyl- bzw. Carbamoylgruppe in einen Carboxylrest erfolgt in der Regel nach literaturbekannten Methoden.

Die Veretherung von 1-Hydroxyaziridin-2-carbonsäurederivaten zu den entsprechenden Alkoxy-, Aryloxy- bzw. Hetaryloxy-Derivaten erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden, vorzugsweise durch Umsetzen mit Verbindungen $R''Y$, in denen R'' die oben für R angegebenen Bedeutungen außer Wasserstoff hat und Y einen reaktiven Säurerest, vorzugsweise Halogen oder die Mesyloxy- bzw. Tosyloxygruppe, vorstellt. Diese Reaktion wird bevorzugt in Alkoholen, beispielsweise Methanol oder Ethanol, in Gegenwart der entsprechenden Alkalialkoholate durchgeführt. Man kann jedoch auch in Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxyd oder Dimethylformamid in Gegenwart von Hydriden, wie z.B. Natriumhydrid, arbeiten.

Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen benötigten Ausgangsprodukte sind bekannte Substanzen oder können in Analogie zu den für die Herstellung der bekannten Verbindungen beschriebenen Methoden dargestellt werden.

Verbindungen der Formel IV a lassen sich beispielsweise durch Anlagerung von O-substituierten Hydroxylaminderivaten an aktivierte, vorzugsweise bromaktivierte Acrylsäurederivate nach üblichen Methoden erhalten. Die Oxime der allgemeinen Formel V lassen sich in bekannter Weise aus den entsprechenden Aldehyden und den Hydroxylaminderivaten erhalten. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI werden vorzugsweise N-OR-substituierte Serin- bzw. Isoserin-Derivate mit Phosgen, Chlorameisensäureestern u.ä. cyclisiert.

Zur Herstellung pharmazeutischer Mittel mit immunstimulierender Wirkung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I' in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder
5 unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst und in Steckkapseln abgefüllt. Da der Wirkstoff säurelabil ist, wird die Zubereitung mit einem erst im alkalischen Duenn darmmilieu löslichen Überzug versehen oder
10 ein entsprechender Trägerstoff, wie beispielsweise eine höhere Fettsäure oder Carboxymethylcellulose, zugemischt. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere
15 (wie Polyethylenglykole), fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen ueblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder schwach alkalische Puffer enthaelt.
20 Derartige Zusätze sind z.B. Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Phosphat- oder Carbonatpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxyd) zur
25 Viskositaetsregulierung.

Zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden sind, werden die pharmakologisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I' in Einzeldosen von 1 bis 600, vorzugsweise von 50 bis 500 mg angewandt, wobei diese Einzeldosen je nach Bedarf ein- oder
30 mehrmals pro Tag verabreicht werden koennen.

Für Arzneimittelkombinationen, in denen die Verbindungen der allgemeinen Formel I) zusammen mit einem Chemotherapeutikum
35 vorliegen, kommen im allgemeinen die gleichen galenischen Zubereitungsformen in Betracht wie für die oben aufgeführten

Einzelsubstanzen. Die beiden Wirkstoffe, ein Immunstimulans sowie das Chemotherapeuticum, liegen in der Regel in der Zubereitungsform im Verhältnis 10 : 1 bis 1 : 10 vor, wobei sich als vorteilhaft ein äquimolares Verhältnis der beiden Komponenten erwiesen hat.

5

Eine geeignete Zubereitung besteht z.B. aus 100 mg Chloramphenicol als Chemotherapeuticum und 33,3 mg 2-Cyan-1-ethoxyaziridin sowie geeigneten Trägerstoffen wie Stärke und wird in Form von 250 mg Tabletten hergestellt, die in der Regel zweimal pro Tag oral eingenommen werden.

10

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind ausser den in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen noch die folgenden:

- 2-Cyan-1-hydroxyaziridin
- 5 2-Cyan-1-n-propoxyaziridin
- 1-sec.-Butoxy-2-cyanaziridin
- 1-tert.-Butoxy-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-pentyloxyaziridin
- 2-Cyan-1-hexyloxyaziridin
- 10 1-(3-Chlorpropoxy)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(2.2.2.-trichlorethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-fluorethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-hydroxyethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2.3-dihydroxypropoxy)-aziridin
- 15 2-Cyan-1-(2-methoxyethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-tetrahydrofurfuryloxyaziridin
- 2-Cyan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-phenoxyethoxy)-aziridin
- 1-(2-Acetoxyethoxy)-2-cyanaziridin
- 20 2-Cyan-1-(3-N,N-dimethylaminopropoxy)-aziridin
- 1,2-Bis-(2-cyan-1-aziridin-yloxy)-ethan
- 2-Cyan-1-(2-morpholinoethoxy)-aziridin
- 1-(2-Acetamidoethoxy)-2-cyanaziridin
- 1-(2-Benzamidoethoxy)-2-cyanaziridin
- 25 1-(1-Acetylpiperidin-4-ylmethoxy)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(2-oxazolidinon-5-ylmethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-nitroethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(3-methylmercaptopropoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-methylsulfinylethoxy)-aziridin
- 30 2-Cyan-1-(2-methylsulfonylethoxy)-aziridin
- 5-[2-(2-cyanaziridin-1-yloxy)-ethyl]-isothioharnstoff
- 2-Cyan-1-(thian-3-yloxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-phenylmercaptoethoxy)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-cyanethoxy)-aziridin

- 2-Cyanaziridin-1-yl-oxyessigsäure
2-Cyanaziridin-1-yl-oxyessigsäureethylester
2-Cyanaziridin-1-yl-oxyessigsäureamid
2-(2-Cyanaziridin-1-yl-oxy)-propionsäuremethylester
5 2-Cyan-1-methallyloxyaziridin
2-Cyan-1-(1-methyl-prop-2-enyloxy)-aziridin
1-(But-2-enyloxy)-2-cyanaziridin
1-Cinnamyloxy-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-propargyloxyaziridin
10 1-(But-2-inyloxy)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(1-methyl-prop-2-inyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(pent-3-inyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-cyclopropylmethoxy-aziridin
2-Cyan-1-(cyclohex-3-enylmethoxy)-aziridin
15 2-Cyan-1-cyclohexyloxyaziridin
2-Cyan-1-(4-methyl-cyclohexyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(4-methoxy-cyclohexyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-norbornyloxyaziridin
2-Cyan-1-phenoxyaziridin
20 2-Cyan-1-(3-trifluormethylbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(3-fluorbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(4-cyanbenzyloxy)-aziridin
1-(4-tert.-Butylbenzyloxy)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(4-nitrobenzyloxy)-aziridin
25 1-(3-Carbethoxybenzyloxy)-2-cyanaziridin
1-(3-Carbamoylbenzyloxy)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(2-methylmercaptobenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylsulfinylbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylsulfonylbenzyloxy)-aziridin
30 2-Cyan-1-(4-sulfonamidobenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(4-phenylbenzyloxy)-aziridin

- 2-Cyan-1-(3,4-dichlorbenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(3,4-methylenedioxybenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methoxy-4-nitrobenzyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-hydroxy-5-nitrobenzyloxy)-aziridin
5 2-Cyan-1-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)-aziridin
1-(4-Acetamidobenzyloxy)-2-cyanaziridin
1-Benzhydryloxy-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(2-naphthyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-furylmethoxy)-aziridin
10 2-Cyan-1-(3-thenyloxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-pyridylmethoxy)-aziridin
2-Cyan-1-(2-pyrimidinylmethoxy)-aziridin
2-Cyan-1-methoxy-3-methylaziridin
1-Methoxy-2-cyan-3-phenylaziridin
15 D-(+)-2-Cyan-1-(L-(-)-1-phenylethoxy)-aziridin
D-(+)-2-Cyan-1-(D-(+)-1-phenylethoxy)-aziridin
L-(-)-2-Cyan-1-(L-(-)-1-phenylethoxy)-aziridin
L-(-)-2-Cyan-1-(D-(+)-1-phenylethoxy)-aziridin
20 Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen
Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen
Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine
Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.
25 Die Struktur der in den nachfolgenden Beispielen beschrie-
benen Substanzen ist durch Mikroverbrennungsanalyse, NMR-
und Massenspektrum gesichert.

30

35

Beispiel 1

2-Cyan-1-ethoxyaziridin

Zu 2.29 g 2-Brom-3-ethoxyaminopropionitril-hydrochlorid (Fp:
5 97-100°C) in 30 ml Toluol gibt man 2.98 g Triethanolamin und
läßt 5 h unter Rückfluß kochen. Das Toluol wird dann am Rota-
tionsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit Ether behandelt,
filtriert und das Filtrat eingengt. Den Rückstand nimmt man
in wenig eiskalter 2 N Salzsäure auf, extrahiert dreimal mit
10 Ether, wäscht die Etherphase mit Wasser neutral, trocknet
über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird dann
destilliert.

Ausbeute: 0.6 g (\approx 53 % d.Th.) 2-Cyan-1-ethoxyaziridin vom
15 Kp_{0,1} : 38-40°C

In analoger Weise erhält man aus

a) 3-Benzyloxyamino-2-brompropionitril-hydrochlorid
(Fp: 128-130°C)
20 das 1-Benzyloxy-2-cyanaziridin (Kp_{0,1} : 113-115°C)

b) 2-Brom-3-isopropoxyaminopropionitril-hydrochlorid
(Fp: 100-104°C)
~~das 2-Cyan-1-isopropoxyaziridin~~ (Kp_{0,1} : 28-29°C)
25

Beispiel 2

2-Cyan-1-ethoxyaziridin

30 Zu 4.7 g 2.3-Dibrompropionitril in 10 ml Ethanol tropft man
unter Rühren bei 20°C eine Lösung von 3.3 g Triethanolamin
in 10 ml Ethanol zu. Nach 1 h tropft man eine Lösung von
1.8 g O-Ethylhydroxylamin in 10 ml Ethanol und eine Lösung
von 3.3 g Triethanolamin in 10 ml Ethanol gleichzeitig zu
35 und läßt 120 h unter Rückfluß kochen. Nach dem Abkühlen
wird abgesaugt, das Filtrat eingengt, der Rückstand in
Diethylether aufgenommen, zweimal mit eiskalter 2 N Salzsäure

ausgeschüttelt, mit Eiswasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird dann destilliert.

5 Ausbeute: 0.44 g (\approx 17 % d.Th.) 2-Cyan-1-ethoxyaziridin vom
 $Kp_{0,1}$: 38-40°C

Beispiel 3

2-Cyan-1-ethoxyaziridin

10

Zu 1.93 g 2-Brom-3-ethoxyaminopropionitril (ölige Substanz) in 20 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C 1.52 g Diazabicycloundecen und läßt die Lösung 48 h im Kühlschrank stehen. Dann wird eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrührt, fil-

15 triert und das Filtrat eingeeengt. Den Rückstand nimmt man in wenig eiskalter 2 N Salzsäure auf, extrahiert dreimal mit Ether, wäscht die Etherphase mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird dann destilliert.

20

Ausbeute: 0.4 g (\approx 36 % d.Th.) 2-Cyan-1-ethoxyaziridin vom
 $Kp_{0,1}$: 38-40°C

Beispiel 4

1-(4-Chlorbenzyloxy)-2-cyanaziridin

Zu 4.7 g 2.3-Dibrompropionitril in 10 ml Ethanol tropft man bei 20°C unter Rühren eine Lösung von 3.3 g Triethanolamin in 10 ml Ethanol zu. Nach 1 h saugt man ab, gibt zu dem Filtrat

30 eine Lösung von 3.46 g 4-Chlorbenzyloxyamin in 20 ml Ethanol und läßt über Nacht bei Zimmertemperatur rühren. Anschließend wird eingeeengt, der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und bei 0°C mit 3.34 g Diazabicycloundecen versetzt. Die Lösung läßt man 48 h im Kühlschrank stehen, engt ein, ver-

35

rührt den Rückstand mit Ether, saugt ab und engt das Filtrat ein. Den Rückstand gibt man auf eine Kieselgelsäule (100 g; Fliesmittel: Ether/Ligroin i.V. 1/1). Das so erhaltene Produkt wird dann mit Ligroin verrührt und abgesaugt.

5

Ausbeute: 1.69 g (\approx 37 % d.Th.) 1-(4-Chlorbenzyloxy)-2-cyanaziridin vom Fp. 41-45°C

10 In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2.3-Dibrompropionitril mit

a) Phenethoxyamin das
2-Cyan-1-phenethoxyaziridin (ölige Substanz)

15 b) 2-Methylbenzyloxyamin das
2-Cyan-1-(2-methylbenzyloxy)-aziridin (Fp. 45-49°C)

c) 3.4-Dimethoxy-benzyloxyamin das
2-Cyan-1-(3.4-dimethoxy-benzyloxy)-aziridin (Fp. 45-48°C)

20

d) 2-Fluorbenzyloxyamin das
2-Cyan-1-(3-fluorbenzyloxy)-aziridin (Kp_{0,1} : 138-140°C)

Beispiel 5

25 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester

Zu 69.6 g 2.3-Dibrompropionsäureethylester in 140 ml Ethanol gibt man 40 g Triethanolamin in 40 ml Ethanol. Nach 1 h tropft man gleichzeitig eine Lösung von 16.3 g O-Ethylhydroxylamin in 30 ml Ethanol und 40 g Triethanolamin in 80 ml Ethanol zu und
30 läßt 12 h bei Zimmertemperatur rühren. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat 20 h unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird wieder abgesaugt, das Filtrat eingengt und über eine Kieselgelsäule gereinigt (100 g Kieselgel; Elutionsmittel: Aceton/Toluol i.V. 1/1). Man erhält ein gelbes Öl,
35 das destilliert wird.

Ausbeute: 25.5 g ($\hat{=}$ 60 % d.Th.) 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester vom $Kp_{0,1}$: 38-40°C

5 In analoger Weise erhält man aus 2,3-Dibrompropionsäureethylester und

a) O-Methylhydroxylamin den
1-Methoxvaziridin-2-carbonsäureethylester, $Kp_{0,2}$: 42°C

10 b) O-Isopropylhydroxylamin den
1-Isopropoxvaziridin-2-carbonsäureethylester

c) O-n-Butylhydroxylamin den
1-n-Butoxvaziridin-2-carbonsäureethylester

15 d) O-Benzylhydroxylamin den
1-Benzylloxvaziridin-2-carbonsäureethylester

e) O-Allylhydroxylamin den
20 1-Allyloxvaziridin-2-carbonsäureethylester

Beispiel 6

25 1-Ethoxvaziridin-2-carboxamid

22 g 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester (Herstellung siehe Beispiel 5) löst man in 100 ml Ethanol/100 ml konz. Ammoniak und läßt 3 d bei Zimmertemperatur stehen. Die
30 Lösung wird eingengt, und über eine Kieselgelsäule gereinigt (200 g Kieselgel; Elutionsmittel: Aceton/Toluol i.V. 1/1). Das Produkt kann aus Aceton umkristallisiert werden.

35 Ausbeute: 14.5 g ($\hat{=}$ 80 % d.Th.) 1-Ethoxyaziridin-2-carboxamid
vom Fp: 52-54°C

In analoger Weise erhält man

a) aus dem 1-Methoxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5a) das

5 1-Methoxvaziridin-2-carboxamid; Fp. 83-86°C

b) aus dem 1-Isopropoxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5b) das

10 1-Isopropoxyaziridin-2-carboxamid; Fp. 118-120°C ..

c) aus dem 1-n-Butoxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5c) das

1-n-Butoxvaziridin-2-carboxamid; Fp. 64-67°C

15 d) aus dem 1-Benzylloxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5d) das

1-Benzvloxyaziridin-2-carboxamid; Fp. 87-90°C

20 e) aus dem 1-Allyloxyaziridin-2-carbonsäureethylester
(s. Beispiel 5e) das

1-Allyvloxyaziridin-2-carboxamid; Fp. 57-60°C

Beispiel 7

25

1-Allyvloxy-2-cyanaziridin

30 Zu einer Suspension von 6.9 g 1-Allyloxy-2-aziridincarbox-
amid (Herstellung s. Beispiel 6e) in 110 ml Methylenchlorid
gibt man unter Rühren bei Zimmertemperatur 25.0 g Triphenyl-
phosphin, 14.8 g Tetrachlorkohlenstoff und 9.8 g Triethyl-
amin. Man läßt 20 h rühren, engt am Rotavapor ein, nimmt
den Rückstand in Diethylether auf, filtriert, engt das
Filtrat ein und gibt den oeligen Rückstand auf eine Kiesel-
35 gelsäule (100 g Kieselgel; Elutionsmittel: Aceton/Toluol
i.V. 1/1). Man erhält 2,6 g Rohprodukt, das anschließend
destilliert wird.

Ausbeute: 1.9 g ($\hat{=}$ 32 % d.Th.) 1-Allyloxy-2-cyanaziridin
vom $Kp_{0,1}$: 58-59°C

In analoger Weise erhält man aus

5

a) 1-Methoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6a) das
2-Cyan-1-methoxyaziridin ($Kp_{0,1}$: 31-32°C)

b) 1-Ethoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6) das
2-Cyan-1-ethoxyaziridin ($Kp_{0,1}$: 38-40°C)

10 c) 1-Isopropoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6b) das
2-Cyan-1-isopropoxyaziridin ($Kp_{0,1}$: 28-29°C)

d) 1-n-Butoxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6c) das
1-n-Butoxy-2-cyanaziridin ($Kp_{0,1}$: 83-84°C)

15 e) 1-Benzoyloxyaziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 6d) das
1-Benzoyloxy-2-cyanaziridin ($Kp_{0,1}$: 113-115°C)

Beispiel 8

20 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäure (Natriumsalz)

1.59 g 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäureethylester (Herstellung
s. Beispiel 5) läßt man 4 h in einer Mischung aus 10 ml
Ethanol und 20 ml 0.5 N Natronlauge bei Zimmertemperatur
25 rühren. Die Lösung wird gefriergetrocknet, der Rückstand
in Wasser aufgenommen, mit Äther extrahiert und die
wäßrige Lösung wieder gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0.7 g ($\hat{=}$ 46 % d.Th.) 1-Ethoxyaziridin-2-carbonsäure-
30 Natriumsalz vom Fp. 170°C (Z)

In analoger Weise erhält man:

aus 1-Methoxyaziridin-2-carbonsäureethylester (Herstellung
35 s. Beispiel 5a)
das 1-Methoxyaziridin-2-carbonsäure-Natriumsalz vom Fp. 203°C (Z).

Beispiel 9

5 Analog Beispiel 4 erhält man durch Umsetzung von
2.3-Dibrompropionitril mit

- a) 0-(2-Bromethyl)-hydroxylamin das
10 1-(2-Bromethoxy)-2-cyanaziridin (oelige Substanz)
- b) 0-(2-Hydroxyethyl)-hydroxylamin das
10 2-Cyan-1-(2-hydroxyethoxy)-aziridin (oelige Substanz)
- c) 0-(2-Tetrahydropyranyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(2-tetrahydropyranyloxy)-aziridin (oelige Substanz)
- d) 0-(2-Phenoxyethyl)-hydroxylamin das
15 2-Cyan-1-(2-phenoxyethoxy)-aziridin (oelige Substanz)
- e) 1.2-Bis-(aminoxyl)-ethan das
1.2-Bis-(2-cyan-1-aziridinyl)-ethan (oelige Substanz)
- f) 0-(2-Methyl-2-propenyl)-hydroxylamin das
20 2-Cyan-1-(2-methyl-2-propenyl)-aziridin $Kp_{0.1}$: 65-67°C
- g) 0-(3-propinyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(3-propinyl)-aziridin (oelige Substanz)
- h) 0-Cyclohexyl-hydroxylamin das
25 2-Cyan-1-cyclohexyloxy-aziridin (oelige Substanz)
- i) 0-(4-Cyanbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(4-cyanbenzyloxy)-aziridin Fp: 48-51°C (Ligroin)
- k) 0-(2-Pyridylmethyl)-hydroxylamin das
30 2-Cyan-1-(2-pyridylmethoxy)-aziridin (oelige Substanz)
- l) 0-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxylamin das
2-Cyanaziridin-1-yl-oxycarbonylmethylester (oelige Substanz)
- m) 0-(4-Methylbenzyl)-hydroxylamin das
35 2-Cyan-1-(4-methylbenzyloxy)-aziridin Fp: 20°C

- n) 0-(3-~~aaa~~-Trifluormethylbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(3-~~aaa~~-trifluormethylbenzyloxy)-aziridin oelige Substanz
- o) 0-(5-Chlor-2-methoxybenzyl)-hydroxylamin das
1-(5-Chlor-2-methoxybenzyloxy)-2-cyanaziridin Fp: 62-64°C
- 5 p) 0-(4-Methoxybenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(4-methoxybenzyloxy)-aziridin Fp: 44-46°C
- q) 0-(2,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(2,4-dichlorbenzyloxy)-aziridin Fp: 40-44°C
- 10 r) 0-(3,4-Dichlorbenzyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(3,4-dichlorbenzyloxy)-aziridin Fp: 48-50°C
- s) 0-(Pyrimidin-2-ylmethyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-aziridin
- t) 0-(Pyrimidin-4-ylmethyl)-hydroxylamin das
2-Cyan-1-(pyrimidin-4-ylmethoxy)-aziridin
- 15

Beispiel 10

2-Cyan-3-methyl-1-(2-methylbenzyloxy)-aziridin

20

Zu 11.3 g 2,3-Dibrombutyronitril in 100 ml Ethanol gibt man
~~unter Rühren~~ 7.5 g Triethanolamin in 50 ml Ethanol. Nach 1 h
gibt man gleichzeitig 7.5 g Triethanolamin in 50 ml Ethanol
und 8.7 g 0-(2-Methylbenzyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (fest)
25 zu. Nach 24 h wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt, der Rueck-
stand mit Ether verruehrt, filtriert und wieder eingeeengt. Man
erhaelt 10 g eines Oels, das in 100 ml abs. Methylenchlorid
geloest und bei 0°C mit 5.4 g Diazabicycloundecen versetzt
wird. Die Mischung laesst man 48 h im Kuehlschrank stehen, zieht
30 das Methylenchlorid ab, verruehrt den Rueckstand mit Ether,
filtriert und engt ein. Das so erhaltene Oel trennt man ueber
eine Kieselgelsaeule (400 g; Elutionsmittel: Ether/Ligroin
i. V. 1/1). Man erhaelt 1.06 g \approx 15 % eines Oels.

35

Die NMR-Daten und das Massenspektrum bestaetigen die Struktur
des 2-Cyan-3-methyl-1-(2-methylbenzyloxy)-aziridins.

Beispiel 11

Analog Beispiel 4 erhaelt man durch Umsetzung von 2.3-Dibrompropionitril mit O-(3-Fluorbenzyl)-hydroxylamin das 2-Cyan-1-(3-fluorbenzyl)-aziridin (siehe Beispiel 4 d). Durch saulen-
chromatographische Trennung an Kieselgel (Elutionsmittel: Ether/
Ligroin 1. V. 1 : 1) kann man die beiden Invertomeren trennen
und erhaelt so

- a) trans-2-Cyan-1-(3-fluorbenzyl)-aziridin (oelige Substanz)
und
b) cis-2-Cyan-1-(3-fluorbenzyl)-aziridin (oelige Substanz)

Die beiden Invertomeren fallen im Verhaeltnis 5 : 1 (trans/cis)
an. Sie werden durch die NMR-Spektren eindeutig charakterisiert.

Beispiel 12

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder deren Salze enthalten.

Beispiel A (Tabletten)

| | | |
|----------------------------------|------------|-----------------|
| Wirkstoff | X mg | X = bis 40,0 mg |
| Lactose | ad 60,0 mg | |
| Polyvinylpyrrolidon | 2,0 mg | |
| 30 mikrokrist. Cellulose | 8,0 mg | |
| Natriumcarboxymethyl-amylopektin | 4,0 mg | |
| Kieselsäure, hochdispers | 0,5 mg | |
| Talkum | 5,0 mg | |
| 35 Magnesiumstearat | 0,5 mg | |
| Endgewicht | 80,0 mg | |

Für flüssige Wirkstoffe Dosierungen bis ca. 40 mg:

| | Wirkstoff | X mg | X = bis 40,0 mg |
|----|----------------------------------|----------|-----------------|
| | Kieselsäure, hochdispers ad | 100,0 mg | |
| 5 | Lactose | 135,0 mg | |
| | Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg | |
| | mikrokrist. Cellulose | 25,0 mg | |
| | Natriumcarboxymethyl-amylopektin | 10,0 mg | |
| 10 | Kieselsäure, hochdispers | 2,0 mg | |
| | Talkum | 15,0 mg | |
| | Magnesiumstearat | 3,0 mg | |
| | | <hr/> | |
| | Endgewicht | 300,0 mg | |

15

Wirkstoffe und Hilfsstoffe werden gemischt, gegebenenfalls granuliert und auf üblichen Maschinen zu Drageekernen verpreßt. Die Drageekerne werden in üblicher Weise mit einem magensaft-resistenten, darmsaftlöslichen Film (z.B. einem anionischen Polymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester) überzogen.

| | Wirkstoff | X mg | X = bis 40,0 mg |
|----|----------------------------------|----------|-----------------|
| 25 | Lactose ad | 60,0 mg | |
| | Magnesiumoxid | 100,0 mg | |
| | Polyvinylpyrrolidon | 2,0 mg | |
| | mikrokrist. Cellulose | 8,0 mg | |
| | Natriumcarboxymethyl-amylopektin | 4,0 mg | |
| 30 | Kieselsäure, hochdispers | 0,5 mg | |
| | Talkum | 5,0 mg | |
| | Magnesiumstearat | 0,5 mg | |
| | | <hr/> | |
| 35 | Endgewicht | 180,0 mg | |

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden gemischt, ggf. granuliert und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel B (Injektionslösung)

Als Präparationen für die Injektionsform, die 2-Cyan-1-methoxy-
aziridin enthält, können wäßrige Lösungen von Polyethylen-
glykol 400, Ethylenglykolmonoethylether, Ethanol sowie eine
Lösung des Wirkstoffes in Miglyol 812-Neutralöl angegeben
werden, wobei der letztere Hilfsstoff nur für intramuskuläre
Applikation verwendet werden soll. Diese Zubereitungen wurden
so konzipiert, daß pH-Wert, Pufferkapazität, Titrations-
basizität nicht stark von den physiologischen Werten abweichen.

Diese Injektionszubereitungen überstehen eine Sterilisation
im Autoklaven 20 Minuten bei 121°C ohne chemische Veränderungen.

15 Beispiel

| | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 2-Cyan-1-methoxyaziridin | 40 mg | 40 mg | 40 mg | 40 mg |
| Polyethylenglykol 400 | 1 g | | | |
| Wasser | 3 g | 3 g | 4 g | |
| 20 Ethylenglykolmonoethylether | | 2 g | 1 g | |
| Miglyol 812-Neutralöl | | | | 3 g |
| Ethanol | 1 g | | | |

Die Lösungsmittel werden zusammen mit dem Wirkstoff in einem
Kessel gemischt. Die so erhaltene Lösung wird über Filter-
schichten Fibrafix AF steril filtriert. Die ersten 15 l sind
Vorlauf und werden dem Ansatz zurückgeführt. Die Membran-
filtration wird direkt an der Abfüllmaschine über Sartorius-
Membranfilter, Porenweite 0,2 µm durchgeführt. Anschließend
erfolgt die Abfüllung der Lösung in 5 ml-Ampullen. Die Lösung
wird bei 121°C 20 Minuten im Autoklaven sterilisiert.

Beispiel C (Weichgelatine kapseln)

35

Der Wirkstoff ist in organischen Verbindungen, wie Miglyol 812
(Triglycerid gesättigter Fettsäuren mit einer Kettenlänge

C = 30), Gemischen von Ethanol in Wasser, Polyethylenglykol 400 in Wasser oder Ethylenglykolmonoethylether in Wasser löslich und kann in solchen Lösungen zu Weichgelatine kapseln verarbeitet werden. Auch läßt sich der Wirkstoff in Mischungen mit
 5 Wachs, Sojabohnenöl, Lecithin und hydrierten Fetten zu einer klassischen Weichgelatine rezeptur verarbeiten.

Beispiel

| | | | | | | |
|----|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 10 | 2-Cyan-1-methoxyaziridin | 40 mg | 40 mg | 40 mg | 40 mg | 40 mg |
| | Bienenwachs | 20 mg | | | | |
| | hydriertes Sojabohnenöl | 140 mg | | | | |
| | Sojalecithin | 70 mg | | | | |
| 15 | Polyethylenglykol 400 | | 210 mg | | | 180 mg |
| | Miglyol 812 | | 100 mg | 100 mg | 200 mg | 35 mg |
| | Ethylenglykolmono- ethylether | | | 210 mg | 50 mg | |
| | Essigsäureethylester | | | | 43 mg | 85 mg |

20 Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der obengenannten Hilfsstoffe gemischt und auf einer Spezialmaschine zu Weichgelatine kapseln verschiedener Größen und Dosierungen verarbeitet.

25

Beispiel D (Tropfen und Saft)

| | | | | | | |
|----|----------------------------------|---------|--------|---------|--------|---------|
| | 2-Cyan-1-methoxyaziridin | 2,5 ml | 2,5 ml | 2,5 ml | 2,5 ml | 2,5 ml |
| 30 | Polyethylenglykol 400 | - | 9,5 ml | 10,5 ml | 7,5 ml | 7,5 ml |
| | Essigsäureethylester | - | 8,0 ml | 5,0 ml | - | 2,5 ml |
| | Ethylenglykolmono- ethylether | 12,0 ml | - | - | 9,0 ml | 3,0 ml |
| | Miglyol 812 | 5,5 ml | - | 2,0 ml | 1,0 ml | 12,0 ml |
| 35 | Wasser | | | | | 7,0 ml |

| | | | | | |
|---|--------------------------|----------|----------|----------|---------|
| | 2-Cyan-1-methoxyaciridin | 2,5 ml | 2,5 ml | 2,5 ml | 2,5 ml |
| | Polyethylenglykol 400 | - | - | 12,0 ml | - |
| | Ethylenglykolmono- | | | | |
| | ethylether | 2,0 ml | - | - | 52,0 ml |
| 5 | Essigsäureethylester | - | - | - | 43,0 ml |
| | Miglyol 812 | - | 154,0 ml | - | 80,0 ml |
| | Wasser | 134,0 ml | | 143,0 ml | |

10

Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der oben-
 genannten Hilfsstoffe gemischt. Die Mischung wird über Filter-
 schichten Fibrafix AF steril sowie über Membranfilter mit einer
 15 Porenweite 0,2 μ m filtriert. Es erfolgt Abfüllung 20 ml-
 Tropfenflaschen bzw. 200 ml-Saftflaschen.

VersuchsprotokollBestimmung der Leukozyten nach einmaliger oraler Applikation an RattenVersuchsanordnung :

- 5 Es wurden weibliche erwachsene Sprague-Dawley-Ratten der Firma WIGA (Gassner, Sulzfeld) im Gewicht von 180-220 g verwendet. Die Tiere wurden bei konstanter Temperatur ($23 \pm 1^{\circ}\text{C}$), konstanter Luftfeuchtigkeit ($55 \pm 5\%$) und im 12-Stunden Tag/Nacht-Rythmus gehalten. Die Tiere erhielten Rattenpellets SNIFF der Firma Intermast, Soest, und Wasser
- 10 ad libitum. Je 10 Ratten erhielten einmalig oral die zu untersuchenden Substanzen (gelöst in 10 ml 0,5%iger Tyloselösung/kg Körpergewicht) mit Hilfe einer Schlundsonde appliziert. Zur Kontrolle wurden je 10 Tiere lediglich mit 10 ml 0,5%iger Tyloselösung/kg Körpergewicht behandelt. Vor der Applikation wurden die Tiere nüchtern gesetzt und
- 15 aus dem retroorbitalen Venenplexus mit Hilfe einer heparinisierten Stichkapillare (B 3095/2 der Firma Sherwood Med. Inc., St. Louis) Blut entnommen und die Leukozyten mit Hilfe eines Coulter counters in bekannter Weise bestimmt.
- 20 Am 4. Tage wurde den Tieren wiederum Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus entnommen und die Leukozyten gezählt. Aus den Einzelwerten wurden die Mittelwerte gebildet. Die Versuchsgruppen wurden nur ausgewertet, wenn die Kontrollgruppen keine physiologischen Schwankungen zeigten. Die Tabelle 1 zeigt die Werte im Vergleich zum 1-Carboxamido-2-cyanaziridin (BA 1).
- 25 Die folgenden Daten zeigen, daß alle untersuchten Substanzen eine signifikante Steigerung der Leukozyten-Zahl bewirken und somit stark immunstimulierend sind.

TABELLE 1

Dosis : 200 mg/kg, per os

5

| | Beispiel Nr. | Leukozyten in Tausend ($\times 10^2$) | |
|----|--|---|------------------|
| | | 0 - Wert | Maximum(+ 4.Tag) |
| 10 | 1 , 2 , 3 , 7b | 8,04 | 15,68 |
| | 1a, 7e | 7,29 | 16,53 |
| | 1b, 7c | 9,1 | 21,5 |
| | 4 | 7,03 | 12,45 |
| | 4a | 8,23 | 12,88 |
| 15 | 4b | 7,16 | 10,99 |
| | 4d | 6,84 | 10,84 |
| | 7 | 7,48 | 11,59 |
| | 7a | 5,89 | 19,29 |
| | 9a | 6,6 | 12,9 |
| 20 | 9e | 5,6 | 11,3 |
| | 9g | 6,6 | 10,3 |
| | 9i | 6,7 | 11,4 |
| 25 | 1-Carboxamido-2-cyanaziridin (Vergleichssubstanz) BA 1 | 8,9 | 9,5 |

Synergistischer Effekt von 2-Cyano-1-methoxy-aziridin
(Beispiel 7a) mit Chloramphenicol

Versuchsordnung:

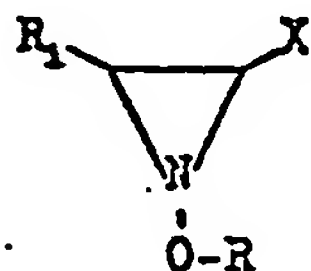
- 5 Je 20 weibliche NMRI-Mäuse wurden mit E.coli (108) in einer Verdünnung von 1 : 60 in der Weise infiziert, daß 0,5 ml der Infektionslösung intraperitoneal gegeben wurden (Keimzahl: $5,4 \times 10^6$ Keime/Tier). Es wurden insgesamt 4 Gruppen infiziert. Die 1. Gruppe wurde als Infektionskontrolle gewählt, die
- 10 2. Gruppe erhielt 20 mg/kg Chloramphenicol oral, die 3. Gruppe 10 mg/kg 2-Cyano-1-methoxy-aziridin oral und die 4. Gruppe 20 mg/kg Chloramphenicol + 10 mg/kg 2-Cyano-1-methoxy-aziridin. Die Tiere wurden täglich bezüglich der Sterblichkeit beobachtet. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, stirbt in der Infektions-
- 15 kontrolle innerhalb von 4 Tagen alles, während in der mit Chloramphenicol behandelten Gruppe 13 von 20 überleben, in der mit Chloramphenicol + 2-Cyano-1-methoxy-aziridin 19 von 20 überleben. 2-Cyano-1-methoxy-aziridin allein hat lediglich einen geringen Effekt (2 von 20). Diese Sterblichkeitszahlen verschieben sich
- 20 bis zum 14. Tag nicht mehr.

| 25 | | Überlebensrate | | |
|----|--|----------------|--------|---------|
| | | 1. Tag | 4. Tag | 14. Tag |
| | Chloramphenicol 20 mg/kg | 13/20 | 13/20 | 13/20 |
| 30 | 2-Cyano-1-methoxy-aziridin 10 mg/kg | 2/20 | 2/20 | 2/20 |
| | Chloramphenicol (20 mg/kg) + 2-Cyano-1-methoxy-aziridin (10 mg/kg) | 20/20 | 19/20 | 19/20 |
| 35 | Kontrolle | 1/20 | 0/20 | 0/20 |

Patentansprüche

1. N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I

5



(I),

10

in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

15

R Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxo-

20

25

30

unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl-Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-,
 5 Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein können, und

10

R_1 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten, R nicht die Methyl-,

15

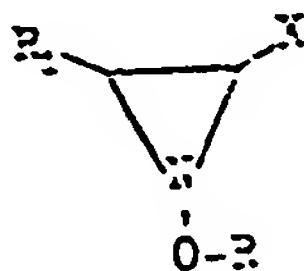
Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf,

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I,
 20 in der R und R_1 die angegebene Bedeutung haben und X eine Carboxyl-, eine Nitril- oder eine substituierte Carbamoylgruppe darstellt.

3. Verbindungen der im Anspruch 1 angegebenen Formel I,
 25 in der X und R die angegebene Bedeutung haben und R_1 einen Alkyl- oder Phenylrest darstellt.

4. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I.
 30



(I).

35

in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

5

R Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminoxy-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxy-
10 carbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl- Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch eine
15 Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy- carbonylamino- oder Isothioureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxo- gruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die ge-
20 gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl- Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-,
25 Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein können, und

30

R₁ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

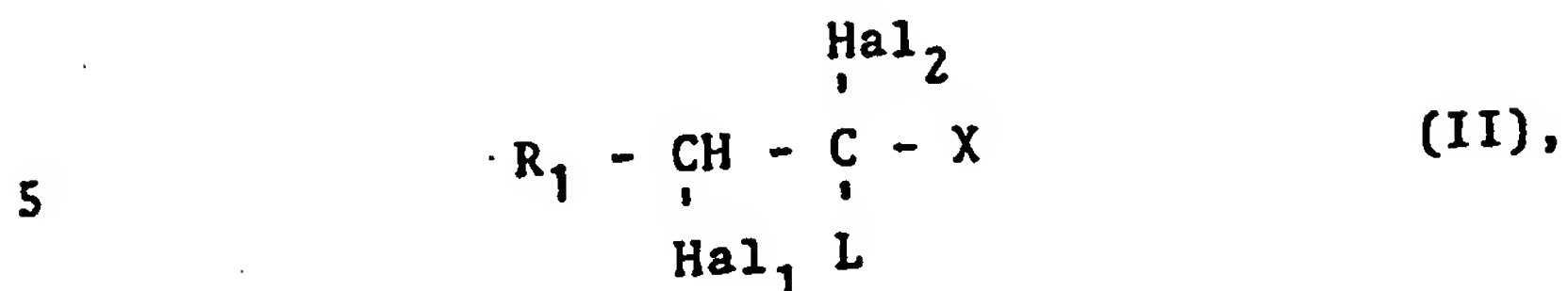
wobei für den Fall, daß X eine Carbamoyl- oder Alkoxycarbonyl-
gruppe und R₁ Wasserstoff bedeuten, R nicht die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylgruppe sein darf,

35

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

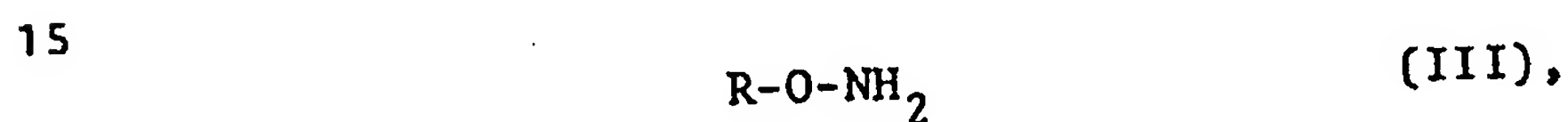
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben, Hal_1 und Hal_2 Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal_1 und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können,

mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III

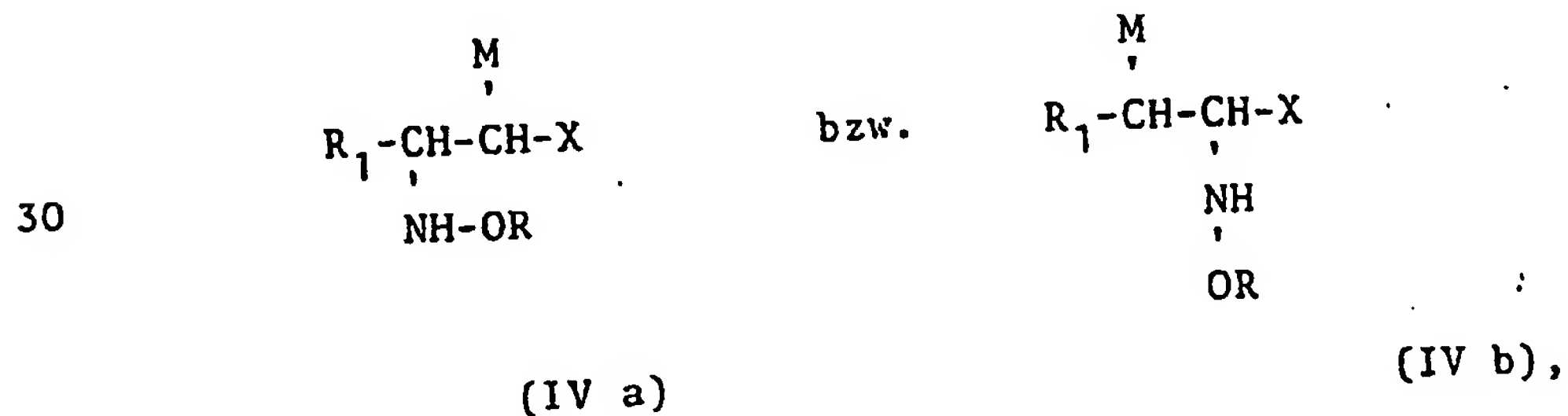


in der

R die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV a oder IV b bzw. deren Salze



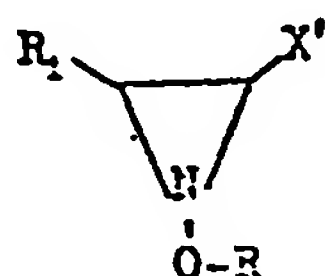
in denen

R_1 , R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und M Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeuten soll, wobei A Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zusammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare Gruppierung darstellen soll,

mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



(V),

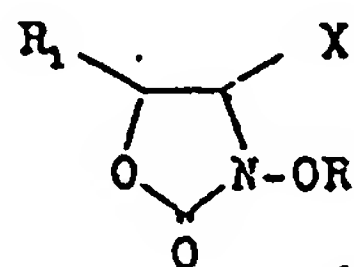
in der

R und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X' die $-CH=NOR_2$ -Gruppe darstellt, wobei R_2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe vorstellt,

mit einem wasser- bzw. alkoholabspaltenden Reagenz behandelt

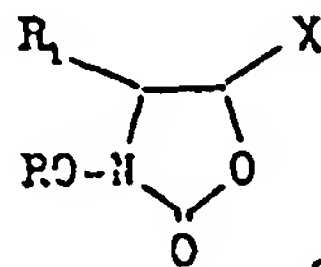
oder

d) ein Oxazolidinon der allgemeinen Formel VI a oder VI b



(VI a)

bzw.



(VI b),

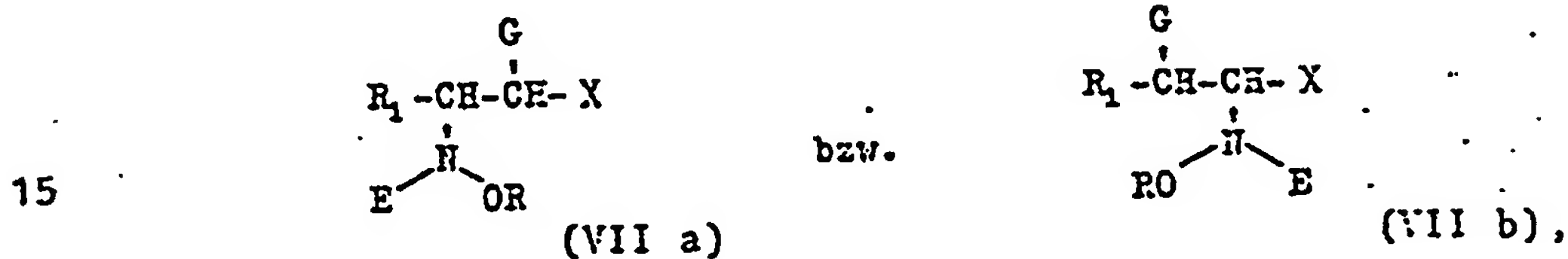
in denen

R , R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5 einer Thermolyse unterwirft

oder

10 e) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII a oder VII b



in denen

20 R , R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff, Chlor oder Brom und E Chlor, Brom, eine Trialkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsäureresterrest bedeuten,

25 mit einem E-G- abspaltenden Reagenz behandelt

oder

30 f) ein Epoxyd der allgemeinen Formel VIII



35

in der

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

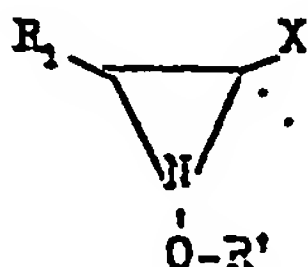
- 5 mit einem Hydroxylaminderivat der allgemeinen Formel III umgesetzt, anschließend gewünschtenfalls in einer nach einem der vorstehenden Verfahren erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I einen bestimmten Substituenten X oder R in einen anderen durch den Anspruch definierten Substituenten X oder R umwandelt und

gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

15

5. Verwendung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I'

20



(I'),

in der

25

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

30

R' Wasserstoff, einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Dialkylaminox-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, durch gegebenenfalls Alkyl-, Alkoxy- oder Alkoxycarbonylreste tragende, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochene Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sind, durch

35

eine Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxycarbonylamino- oder Isothiourcidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy- oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest, die gegebenenfalls überbrückt sind, oder einen Aryl- bzw. Hetaryl-Rest, die jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylen-dioxyrest substituiert sein können, und

15 R_1 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Phenylrest bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung von mit einer Schwächung des Immunsystems verbundenen Krankheiten.

20

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der im Anspruch 5 angegebenen allgemeinen Formel I' sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.

25 7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich ein Chemotherapeuticum enthält.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Chemotherapeuticum Penicilline, Cephalosporine, Sulfonamide, Aminoglykosid-Antibiotika oder Tetracycline verwendet werden.

30

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Chemotherapeuticum Chloramphenicol verwendet wird.

35

0014976



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 0792

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.) |
|-------------------------|--|--|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | betrifft Anspruch | |
| X | <p>Chemical Abstracts Band 77, Nr. 25, 1972 Columbus, Ohio, USA CH. SHIN et al. "Reaction of ethyl α, β-unsaturated β-nitrocarboxylates with triethyl phosphite" Seite 429, rechte Spalte, Abstract Nr. 164799h</p> <p>& Tetrahedron Letters, Heft 38, 1972, Seiten 3995 bis 3998 (Eng)</p> | 1,3 | <p>C 07 D 203/22 A 61 K 31/395</p> |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) |
| D | <p>-Chemical Abstracts Band 81, 1974 Columbus, Ohio, USA R.G. KOSTYANOVSKII et al. "N-Alkoxyaziridine-2-carboxylates" Seite 416, linke Spalte, Abstract Nr. 25474t</p> <p>& Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim, Heft 2, 1974, Seite 482 (Russ)</p> | 1,4 | <p>A 61 K 31/395 C 07 D 203/22</p> |
| | | | KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE |
| | | | <p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> |
| X | Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt. | | |
| Recherchenort Berlin | | Abchlußdatum der Recherche 16-04-1980 | Prüfer FROELICH |

0014976



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 0792

- Seite 2 -

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.) |
|------------------------|--|-------------------|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | betrifft Anspruch | |
| D | <p>Chemical Abstracts Band 85, 1976 Columbus, Ohio, USA R.G. KOSTYANOVSKII et al. "Asymmetric nonbridging nitrogen. Communication 9. Derivatives of 1-alkoxyaziridine-2-carboxylic acids" Seite 529, linke Spalte, Abstract Nr. 192460z</p> <p>& Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim, Heft 7, 1976, Seiten 1559 bis 1571 (Russ)</p> <p>---</p> | 1,4 | |
| A | <p>DE - A1 - 2 644 820 (BOEHRINGER MANNHEIM)</p> <p>----</p> | | <p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)</p> |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.